



Calixarenos sulfonados como catalizadores en la síntesis multicomponente de 2-arilpiridinas

Ángel G. Sathicq¹, Natália A. Liberto², Sergio A. Fernández², Gustavo, P. Romanelli^{1*}

¹Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA-CCT-CONICET), Universidad Nacional de La Plata. Calle 47 N° 257, B1900AJK La Plata, Argentina.

²Grupo de Química Supramolecular e Biomimética (GQSB), Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Campus Universitário, Avenida P.H. Rolfs, s/n, Viçosa, MG, 36570-000, Brazil.

E-mail: gpr@quimica.unlp.edu.ar

Palabras clave: 2-ariulpiridinas, calixarenos, organocatalizadores.

Resumen

En el presente trabajo se propone una metodología nueva y eficiente para la síntesis de 2-arilpiridinas, basados en el uso de calix[6]arenos p-sulfonados como catalizadores. El método involucra la formación de intermediarios de 1,2-dihidropiridinas, utilizando las condiciones empleadas para la reacción de Hantzsch, es decir, la utilización de diversos aldehídos aromáticos, con acetoacetato de etilo o metilo y acetato de amonio como sustratos, en condiciones ecoeficientes, temperatura ambiente, un medio libre de solventes y la utilización de aire como oxidante. La eficiencia del catalizador permanece constante luego de 4 usos consecutivos. Se muestran doce ejemplos de 2-arilpiridinas, obtenidos con muy buenos rendimientos (92-71%). Este es el primer trabajo en el que se reporta el uso de calixarenos como catalizadores en la síntesis multicomponente de 2-arilpiridinas.

Abstract

A new and efficient methodology for obtaining 2-arylpyrimidines based on the use of psulfonic acid calix[6]arene as organocatalyst is proposed. The methodology involves the formation of 1,2-dihydropyridine intermediates using a variety of aromatic aldehydes with methyl or ethyl acetoacetate and ammonium acetate, which are the same starting materials as in the Hantzsch reaction, under solvent-free reaction conditions, at 25 °C, followed by air oxidation for 12 h. The catalyst efficiency is not compromised after its successive use in reactions. Thirteen examples were obtained with very good to excellent yields of 2-arylpyridines (92%-71%). This is the first report about the use of calixarenes as catalyst in the multicomponent synthesis of 2-arylpyridines (molecules with biological activity potential).

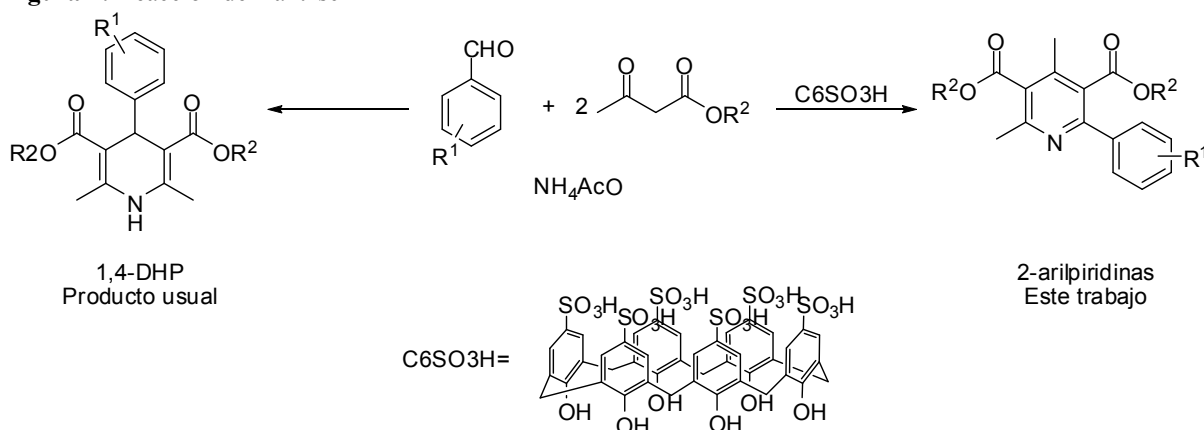
Introducción

Las reacciones multicomponente (RMC) se definen como procesos químicos convergentes en los cuales tres o más reactivos se combinan en un solo paso de síntesis para rendir un producto que está formado por la mayoría de los átomos que constituyen a los materiales de partida [1].

La síntesis de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP) es muy importante para la industria farmacéutica, debido a que los compuestos pertenecientes a esta familia presentan propiedades terapéuticas como: antihipertensivos, agentes neuro-protectores, broncodilatadores, antitumorales y hepato-protectores [2,3].

La síntesis de Hantzsch es un ejemplo típico de RMC y a su vez es uno de los métodos más utilizados para la obtención de 1,4-DHP. Tradicionalmente involucra la condensación de un aldehído, con un compuesto β-dicarbonílico y una fuente de amonio como por ejemplo acetato de amonio o una amina en ácido acético o reflujo de un alcohol [4] (Figura 1). Esta síntesis ha sido estudiada empleando una gran variedad de condiciones de reacción y catalizadores como: iodo molecular, líquidos iónicos, TMSCl-NaI, silicagel/NaHSO₄, triflatos metálicos y heteropoliácidos, entre otros, reportándose en dichos métodos la obtención de 1,4-DHP como único producto [5]. Recientemente y en escasos trabajos [6-8] se menciona la posibilidad de obtener 2-arilpiridinas a través de la reacción de Hantzsch, ya que el método más común para su síntesis es la reacción de acoplamiento cruzado, catalizada por metales de haluros de arilo o de piridilo. En este procedimiento, se deben introducir los grupos funcionales luego del acoplamiento, debido a la baja compatibilidad entre los compuestos organometálicos y muchos de los sustituyentes utilizados [7,9].

Figura 1: Reacción de Hantzsch



Durante la última década, los organocatalizadores han ganado un lugar preponderante, dentro de la catálisis y específicamente en la síntesis orgánica, debido a su simpleza operacional, baja toxicidad y a que las industrias farmacéuticas, alimenticias y cosméticas tienden a preferir productos obtenidos de reacciones catalizadas por especies no-metálicas [10]. Dentro del campo de los organocatalizadores, los calixarenos han sido utilizados en reacciones simples, como la esterificación de ácidos grasos, por ejemplo el ácido palmítico [11], reacciones de alquilación alílica [12] y Así como para para reacciones de tipo multicomponente como la de Mannich [13] y Biginelli [10]. En este trabajo reportamos una nueva metodología para la síntesis de 2-arilpiridinas vía la reacción de Hantzsch, utilizando calix[6]arenos *p*-sulfonados como organocatalizadores eficientes y reutilizables.

Experimental

Síntesis de calix [6]areno sulfonado.

La síntesis del calix [6]areno sulfonado se llevó a cabo siguiendo procedimientos descriptos en literatura. Primero se sintetizó el *p*-terbutil- calix [6] areno mediante el método de Gutsche e Iqba [14], luego el *p*-tert-butil- calix [6]areno formado fue desalquilado mediante tratamiento con cloruro de aluminio en tolueno, según lo descripto por Ungaro y colaboradores [15]. Por último, la sulfonación fue realizada mediante el tratamiento del calix [6] areno con H₂SO₄ concentrado (98% p/V) de acuerdo al método de Shinaki [16].

Procedimiento general para la síntesis de piridinas-2-sustituídas.

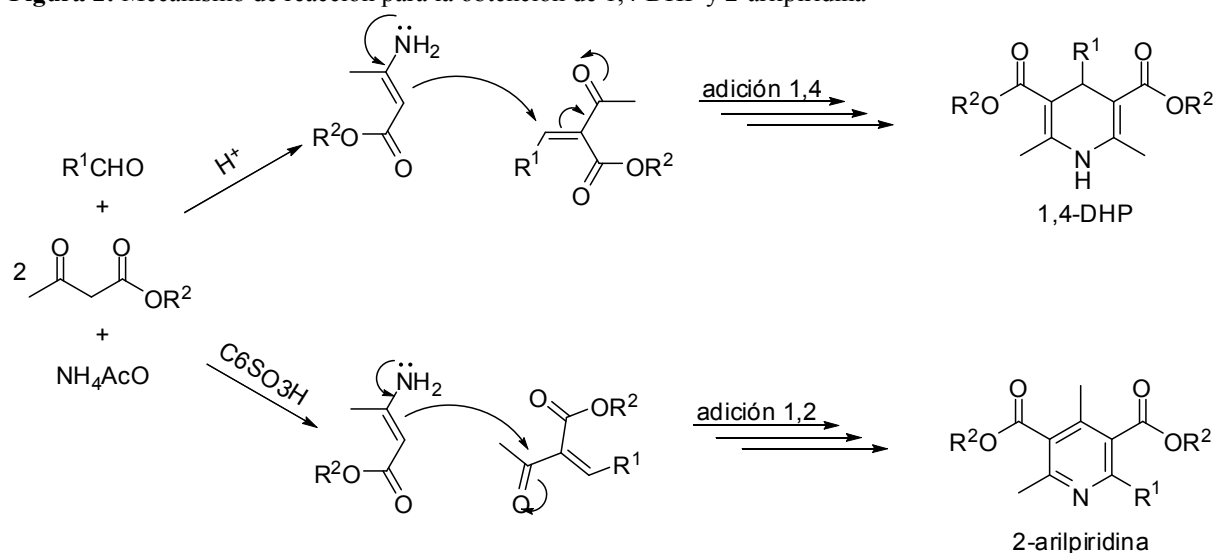
En un reactor de vidrio de 10 mL se agita a 25°C una mezcla de aldehído (1mmol), acetato de amonio (1,2 mmol), acetoacetato de etilo o metilo (2 mmol) y 10 mg de catalizador, hasta que la reacción se completa. El avance de la reacción fue monitoreado por CCD.

La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (2 x 3 mL) y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Luego de filtrar, se concentra a presión reducida y el crudo obtenido se purifica por columna cromatográfica de silicagel.

Resultados y discusión

En una primera instancia se prepara el Calix [6] areno y luego se estudia su actividad catalítica, y la posibilidad de reuso en la reacción mencionada. En general, como lo reporta Ananthakrishnan y colaboradores, la reacción de Hantzsch rinde 1,4-DHP como producto principal (cuando no, único), en presencia de catalizadores, solventes y calentamiento. Este hecho se debe a que la reacción procede via adición 1,4 (adición tipo Michael), termodinámicamente más favorable [7]. Sin embargo, utilizando calixarenos como catalizadores, y a temperatura ambiente, se obtienen, como producto mayoritario de reacción, 2-arilpiridinas. En este caso, la reacción procede a través de una adición 1,2 (control cinético) [11] (Figura 2).

Figura 2: Mecanismo de reacción para la obtención de 1,4-DHP y 2-arilpiridina



Con el fin de optimizar las condiciones de reacción se utilizaron como reactivos: benzaldehído, acetoacetato de metilo y acetato de amonio.

Las condiciones óptimas encontradas fueron: temperatura 25°C, relación molar de reactivos: aldehído:β-cetoéster:acetato de amonio 1:2:1,2, en ausencia de solvente. En dichas condiciones se obtiene una conversión del 100% en 12 h y una selectividad a la correspondiente 2-arilpiridina de 83%.

A continuación se estudió la posibilidad de reuso del catalizador. Para ello, luego de completada la reacción tipo, la mezcla obtenida se extrae con acetato de etilo (2 x 2 mL). El catalizador se lava con agua para remover las trazas de acetato de amonio (2 x 1mL) y se seca a presión reducida a 25 °C. El catalizador fue probado en cuatro ciclos consecutivos sin pérdida apreciable de su actividad (Tabla 1)

Tabla 1: Reuso del catalizador en la obtención de 2-fenil-4,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilato de metilo

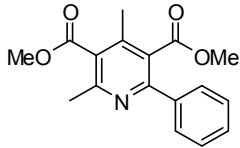
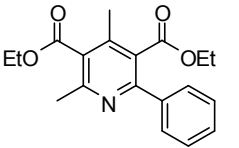
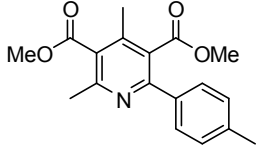
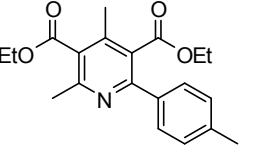
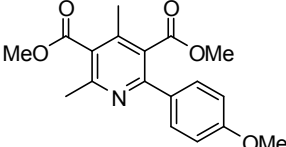
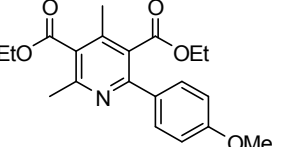
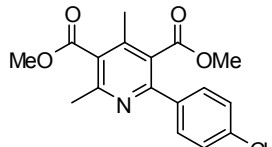
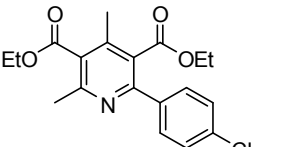
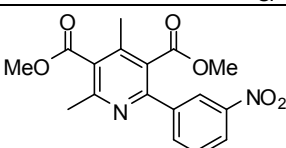
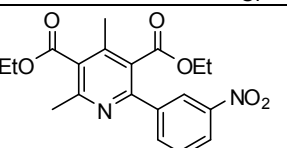
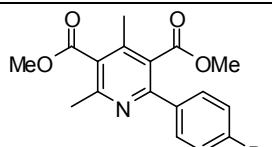
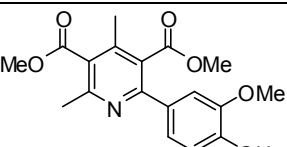
| Ciclos catalíticos | Rendimiento (%) |
|--------------------|-----------------|
| 1 | 81 |
| 2 | 80 |
| 3 | 78 |
| 4 | 78 |

En función de los buenos resultados obtenidos se decidió explorar el potencial sintético del método y para ello se utilizaron diversos aldehídos y acetoacetato de etilo y metilo, en las condiciones mencionadas anteriormente, obteniéndose doce ejemplos con muy buenos rendimientos (Tabla. 2).

Todos los productos obtenidos fueron caracterizados mediante ^1H NMR y ^{13}C NMR. A modo de ejemplo se transcriben los espectros obtenidos para el 2-fenil-4,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilato de metilo (Tabla 2, entrada 1)

^1H -NMR = (500 MHz, CDCl_3): 7.57-7.54 (2H, m); 7.40-7.38 (3H, m); 3.93 (3H, s); 3.59 (3H, s); 2.58 (3H, s); 2.32 (3H, s). ^{13}C -NMR = (125 MHz, CDCl_3): 168.8; 168.7; 156.3; 155.4; 143.2; 139.5; 130.2; 129.2; 128.5; 128.1; 127.1; 52.5; 52.4; 23.2; 17.2.

Tabla 2: Síntesis de 2-arilpiridinas

| Producto | Rendimiento (%) ^a | Producto | Rendimiento (%) ^a |
|---|------------------------------|--|------------------------------|
|  | 81 |  | 83 |
|  | 77 |  | 71 |
|  | 82 |  | 79 |
|  | 92 |  | 89 |
|  | 88 |  | 84 |
|  | 89 |  | 91 |

^a Los rendimientos fueron obtenidos mediante cromatografía gaseosa

Conclusiones

Se ha desarrollado un nuevo procedimiento para la síntesis de 2-arilpiridinas a través de una reacción de tipo multicomponente utilizando condiciones ecoeficientes como son: temperatura ambiente (25 °C) y sin el uso de solventes, basados en el empleo de calix [6]arenos *p*-sulfonados como catalizadores. Se reportan doce ejemplos de 2-arilpiridinas obtenidas con muy buenos rendimientos (92-71%) siendo este el primer trabajo donde se reporta la utilización de calixarenos en la obtención de 2-arilpiridinas a través de la reacción de Hantzsch.

Referencias

- (1) (a) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 4402; (b) Hügel, H. *Molecules*, 2009, 14, 4936.
- (2) (a) Liu, Y.; Liu, J.; Wang, X.; Cheng, T.; Li, R.; *Tetrahedron* 2013, 69, 5242; (b) Mannhold, R.; Jablonka, B.; Voigt, W.; Schoenafinger, K.; Schraven, E. *Eur. J. Med. Chem.* 1992, 27, 229; (c) Ogawa, A. K.; Willoughby, C. A.; Bergeron, R.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Myers, R. W.; Yao, J.; Harris, G.; Chapman, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 3405; (d) Shan, R.; Velasquez, C.; Knaus, E. J. *Med. Chem.* 2004, 47, 254.
- (3) (a) Bretzel, R. G.; Bollen, C. C.; Maeser, E.; Federlin, K. F. *Drugs Future* 1992, 17, 465; (b) Avendano, C.; Menendez, J. C. *Med. Chem. Rev.* 2004, 1, 419; (c) Klusa, V. *Drugs Future*, 1995, 20(2), 135; (d) Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles*, 1988, 27(1), 269; (e) Mannhold, R.; Jablonka, B.; Voigt, W.; Schoenafinger, K.; Schraven, E. *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27(3), 229.
- (4) (a) Ahluwalia, V. K.; Goyal, B.; Das, U. J. *Chem. Res., Synop.*, 1997, 7, 266; (b) Ahluwalia, V. K.; Goyal, B. *Ind. J. Chem., Sect. B*, 1996, 35(10), 1021; (c) Hantzsch, A. *Chem. Berichte*, 1881, 14, 1637.
- (5) A. Sathicq, G. Romanelli, A. Ponzinibbio, G. Baronetti, H. Thomas *Lett. Org. Chem.*, 2010, 7, 511 and references cited herein
- (6) Shen, L.; Cao, S.; Wu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N.; Qian, X. *Green Chem.* 2009, 11, 1414.
- (7) Ananthakrishnan, R.; Gazi, S.; *Catal. Sci. Technol.*, 2012, 2, 1463.
- (8) Sharbatdaran, M.; Foruzin, L.; Farzanet, F.; Larijani, M. *Comptes Rendus Chimie*, 2013, 16, 176.
- (9) Andersson, H.; Almqvist, F.; Olsson, R.; *Org. Lett.* 2007, 9, 1335.
- (10) (a) Da Silva, L.; Fernandes, S.; Sabino, A.; De Fátima, A. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 6328; (b) Amarante, G. W.; Coelho, F.; *Quim. Nova* 2009, 32, 49.
- (11) Fernandes, S.; Natalino, R.; Rodriguez-Gazolla, P. A.; Da Silva, M. J.; Jham, G. N. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 1630.
- (12) Liu, L.; Wang, Y. L.; Han, Y. C.; Chen, Y. J. *Green Chem.* 2008, 10, 35.
- (13) Shimizu, S.; Shimada, N.; Sasaki, Y.; *Green Chem.* 2006, 8, 608.
- (14) Gutsche, C. D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* 1989, 8, 234.
- (15) Casnati, A.; Ca, N. D.; Sansone, F.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Tetrahedron* 2004, 60, 7869.
- (16) Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Some T.; Manabe, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1987, 2297.